



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF:

Masahiko KOIKE et al.

SERIAL NO.: 10/520,747 : GROUP ART UNIT: 1615

FILED: January 10, 2005 : EXAMINER: Palenik, Jeffrey T.

FOR: PROCESS FOR PRODUCING COATED PREPARATION

**TRANSLATOR'S DECLARATION**

Honorable Commissioner for Patents

P.O.Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

I, Ritsuko Arimura, declare:

That I am well acquainted with both the Japanese and English languages;

That the attached document represents a true English translation of Japanese Patent Application No. 2002-203119 filed on July 11, 2002; and

That I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signed this 7th day of August, 2008.

  
Ritsuko Arimura

(Translation)

J A P A N   P A T E N T   O F F I C E

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application   : July 11, 2002

Application Number   : 203119/2002

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

JP2002-203119

Applicant(s)                : Takeda Pharmaceutical Company Limited

August 13, 2008

Commissioner, Japan Patent Office  
Takashi Suzuki  
Certificate No. 2008-3030984

**【Document】** Petition for Patent  
**【Reference Number】** B02219  
**【Submission Date】** July 11, 2002  
**【To】** Commissioner of the Patent Office  
**【International Classification】** A61K 9/20  
**【Inventor】**  
     **【Address】** 305, Takeda oyonaka Haimu, 6-7,  
                   Honmachi 5-chome, Toyonaka-shi,  
                   Osaka, Japan  
     **【Name】** Masahiko Koike  
**【Inventor】**  
     **【Address】** 2-20-204, Wakayamadai 2-chome,  
                   Shimamoto-cho, Mishima-gun,  
                   Osaka, Japan  
     **【Name】** Hiroyoshi Koyama  
**【Inventor】**  
     **【Address】** 6-11, Shirakawa 2-chome,  
                   Ibaraki-shi, Osaka, Japan  
     **【Name】** Naoru Hamaguchi  
**【Applicant】**  
     **【Identification Number】** 000002934  
     **【Name】** Takeda Pharmaceutical Company Limited  
**【Agent】**  
     **【Identification Number】** 100114041  
     **【Patent Attorney】**  
     **【Name】** Shuichi Takahashi  
**【Appointed Agent】**  
     **【Identification Number】** 100106323  
     **【Patent Attorney】**  
     **【Name】** Akira Sekiguchi  
**【Official Fee】**  
     **【Deposit Ledger Number】** 005142  
     **【Payment Amount】** ¥21,000  
**【List of the Annexed Documents】**  
     **【Document】** Specification                                 One copy  
     **【Document】** Abstract   One copy  
     **【Number of General Power of Attorney】** 9909276  
     **【Number of General Power of Attorney】** 0203243

【Document】 Specification

【Title of the Invention】 Production Method of Coated Preparations

【Claims】

5 【Claim 1】 A production method of a coated preparation, which comprises coating with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent.

【Claim 2】 A coated preparation obtained according to the production method of claim 1.

10 【Claim 3】 The production method of claim 1, which comprises coating a core containing an active ingredient with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent.

【Claim 4】 The production method of claim 3, wherein the active ingredient is a therapeutic agent for diabetes.

15 【Claim 5】 The production method of claim 4, wherein the therapeutic agent for diabetes is a biguanide.

【Claim 6】 The production method of claim 5, wherein the biguanide is metformin hydrochloride.

20 【Claim 7】 The production method of claim 1, wherein the organic solvent is an alcohol or a ketone.

【Claim 8】 The production method of claim 1, wherein the dispersion in an organic solvent contains a coating base soluble in organic solvents.

25 【Claim 9】 A method for improving dissolution of pioglitazone hydrochloride from a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which comprises, when producing said preparation, coating with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent.

30 【Claim 10】 A preparation coated with pioglitazone hydrochloride which shows elution of not less than 50% of pioglitazone hydrochloride in 15 minutes in a dissolution test by a rotating basket method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 100 rpm.

## 【Detailed Description of the Invention】

### 【0001】

#### 【Technical Field of the Invention】

The present invention relates to a production method of  
5 a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which is  
useful as a therapeutic agent for diabetes and the like.

### 【0002】

#### 【Prior Art】

Pharmaceutical compositions containing an insulin  
10 sensitizer such as a thiazolidinedione compound and the like  
and a biguanide are described in the following documents.

1) EP-A-749751 describes a pharmaceutical agent containing an  
insulin sensitizer in combination with at least one member from  
an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor, a  
15 biguanide, a statin compound, a squalene synthesis inhibitor, a  
fibrate compound, an LDL catabolism enhancer and an angiotensin  
converting enzyme inhibitor.

2) W098/57634 describes a pharmaceutical composition containing  
an insulin sensitizer, a biguanide antihyperglycaemic agent and  
20 a pharmaceutically acceptable carrier.

3) W001/35940 describes a pharmaceutical composition containing  
thiazolidinedione, metformin hydrochloride and a  
pharmaceutically acceptable carrier, wherein thiazolidinedione  
is formulated on the surface of metformin hydrochloride.

25 4) W001/35941 describes a pharmaceutical composition containing  
thiazolidinedione, metformin hydrochloride and a  
pharmaceutically acceptable carrier, wherein thiazolidinedione  
and metformin hydrochloride are respectively dispersed in  
pharmaceutically acceptable carriers of their own. -

30 5) W001/82875 describes a core formulation comprising (a) a  
first layer containing pioglitazone hydrochloride or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof as an active  
ingredient, and (b) a core containing a biguanide as an active

ingredient, wherein at least a part of the core is enclosed by said first layer.

6) USP6403121 describes a core formulation comprising a first layer containing pioglitazone hydrochloride, which covers at least a part of a core containing a biguanide, wherein one or both of the core and the first layer is/are dispersed in a modulating release agent such as polysaccharides and the like.

【0003】

【Problems to be Solved by the Invention】

10 There is a demand for the development of a production method of a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which is useful as a therapeutic agent for diabetes and the like and superior in the characteristics of the preparation such as dissolution property of pioglitazone hydrochloride and the like.

【0004】

【Means of Solving the Problems】

The present inventors have found, in producing a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, that a coated preparation that shows superior dissolution property of pioglitazone hydrochloride can be obtained by coating with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent (an organic solvent dispersion of pioglitazone hydrochloride). The present inventors have further studied based on this finding and completed the present invention.

Accordingly, the present invention relates to

- 1) a production method of a coated preparation, which comprises coating with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent;
- 2) a coated preparation obtained according to the production method of the aforementioned 1);
- 3) the production method of the aforementioned 1), which comprises coating a core containing an active ingredient with a

- dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent;
- 4) the production method of the aforementioned 3), wherein the active ingredient is a therapeutic agent for diabetes;
- 5) the production method of the aforementioned 4), wherein the therapeutic agent for diabetes is a biguanide;
- 6) the production method of the aforementioned 5), wherein the biguanide is metformin hydrochloride;
- 7) the production method of the aforementioned 1), wherein the organic solvent is an alcohol or a ketone;
- 8) the production method of the aforementioned 1), wherein the dispersion in an organic solvent contains a coating base soluble in organic solvents;
- 9) a method for improving dissolution of pioglitazone hydrochloride from a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which comprises, when producing said preparation, coating with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent;
- 10) A preparation coated with pioglitazone hydrochloride which shows elution of not less than 50% of pioglitazone hydrochloride in 15 minutes in a dissolution test by a rotating basket method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 100 rpm.

**【0005】**

The average particle size of pioglitazone hydrochloride used in the present invention is preferably 0.5-500  $\mu\text{m}$ , more preferably 1-150  $\mu\text{m}$ .

The organic solvent dispersion to be used in the present invention may be an organic solvent solution or an organic solvent suspension.

As the organic solvent, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, 2-methyl-1-propanol and the like; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone and the like; esters such as

methyl acetate, ethyl acetate, propyl acetate, isopropyl acetate, ethyl formate and the like; hydrocarbons such as heptane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane and the like; and the like can be mentioned.

5 These organic solvents may be used in a mixture of two or more kinds thereof in an appropriate ratio. The organic solvent may contain water. The proportion of water to the organic solvent is, for example, not more than 50% (W/W), preferably 30% (w/w), more preferably not more than 20% (W/W).

10 The organic solvent is preferably an alcohol or a ketone, and is more preferably methanol, ethanol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, acetone and the like.

The concentration of pioglitazone hydrochloride in the organic solvent dispersion is, for example, 1-25% (W/W),  
15 preferably 1-15% (W/W). Concentrations in these ranges are preferable in view of workability of coating, content uniformity of pioglitazone hydrochloride in the obtained coated preparation, and the like.

#### 【0006】

20 The "dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent" may further contain a coating base and a coating additive.

As the coating base, for example, cellulose polymers (e.g., methylcellulose, hydroxypropyl cellulose,  
25 hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and the like); synthetic polymers (e.g., polyvinylacetal diethylaminoacetate [AEA (trademark), SANKYO CO., LTD.], aminoalkylmethacrylate copolymer E [Eudragit E (trademark), Rohm Pharma], polyvinylpyrrolidone and the like); and the like  
30 can be mentioned.

The above-mentioned coating base may be a mixture of two or more kinds thereof in an appropriate ratio.

As the coating base, a coating base capable of



dissolving in an organic solvent, namely, capable of dissolving in the aforementioned organic solvent (the organic solvent may be a mixture of two or more kinds and may contain water) is preferable.

5 In the present specification, by being "soluble in organic solvents" is meant a property to dissolve in an organic solvent in a proportion of not less than 2% (W/V) at, for example, room temperature (preferably 20°C).

The coating base is further preferably  
10 polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose 2910 and the like.

**[0007]**

As the aforementioned coating additive, for example, shading agents and/or coloring agents such as titanium oxide,  
15 talc, ferric oxide and the like; plasticizers such as polyethylene glycol, triethyl citrate, castor oil, polysorbates and the like; organic acids such as citric acid, tartaric acid, malic acid, ascorbic acid and the like; and the like can be mentioned.

20 **[0008]**

While it is preferable that the coating base and the coating additive are soluble in organic solvents, when the coating base and the coating additive are not soluble in organic solvents, the average particle size thereof is  
25 preferably not more than 500  $\mu\text{m}$ , more preferably not more than 150  $\mu\text{m}$ , particularly preferably not more than 75  $\mu\text{m}$ . When a coating additive having such average particle size is used, a coated preparation superior in content uniformity of pioglitazone hydrochloride and strength of the preparation can  
30 be obtained efficiently.

The concentration of the coating base in the dispersion of organic solvents is, for example, 1-25% (W/W), preferably 2-20% (W/W). Concentrations in these ranges are preferable in

view of workability of coating, content uniformity of pioglitazone hydrochloride in the obtained coated preparation, and the like.

The concentration of the coating additive in the dispersion of organic solvents is, for example, 0.2-25% (W/W), preferably 0.5-15% (W/W). Concentrations in these ranges are preferable in view of workability of coating, content uniformity of pioglitazone hydrochloride in the obtained coated preparation, and the like.

10 **【0009】**

As the core to be coated with a dispersion of pioglitazone hydrochloride in an organic solvent (hereinafter sometimes to be abbreviated as a core of the present invention), for example, solid preparations such as tablet, capsule, granule, powder, troche and the like can be mentioned. The solid preparation may be a controlled release preparation such as quick release preparation, release sustaining preparation (sustained release preparation) and the like. The solid preparation may contain a conventional additive in the field of pharmaceutical preparation and can be also produced according to a known method. As the additive, for example, excipient, disintegrant, binder, lubricant, coloring agent, pH regulator, surfactant, release-sustaining agent, stabilizer, sour agent, flavor, fluidizing agent and the like can be mentioned. These additives are used in an amount conventionally employed in the field of pharmaceutical preparation.

As the excipient, for example, starches such as corn starch, potato starch, wheat starch, rice starch, partly pregelatinized starch, pregelatinized starch, porous starch and the like; sugars and sugar alcohols such as lactose, fructose, glucose, mannitol, sorbitol and the like; anhydrous calcium phosphate, crystalline cellulose, precipitated calcium carbonate, calcium silicate and the like can be mentioned.

As the disintegrant, for example, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium, crospovidone, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch and  
5 the like are used. The amount of the disintegrant to be used is preferably 0.5-25 parts by weight, more preferably 1-15 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation.

As the binder, for example, crystalline cellulose,  
10 hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder and the like can be mentioned. The amount of the binder to be used is preferably 0.1-50 parts by weight, more preferably 0.5-40 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation.

15 Preferable examples of the lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, sucrose esters of fatty acids, sodium stearyl fumarate and the like.

As the coloring agent, for example, food colors such as Food Yellow No. 5, Food Red No. 2, Food Blue No. 2 and the like,  
20 food lake colors, ferric oxide and the like can be mentioned.

As the pH regulator, citrate, phosphate, carbonate, tartrate, fumarate, acetate, amino acid salt and the like can be mentioned.

As the surfactant, sodium lauryl sulfate, polysorbate 80,  
25 polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol and the like can be mentioned.

#### **【0010】**

As the release-sustaining agent, for example, cellulose polymers such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl  
30 cellulose (preferably hydroxypropylmethyl cellulose 2910, hydroxypropylmethyl cellulose 2208 and the like), cellulose acetate (preferably cellulose acetate having an acetyl content of 39.3-40%), cellulose diacetate, cellulose triacetate,

cellulose acetate propionate, ethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose and the like; sodium alginate, carboxyvinyl polymer; acrylic acid polymers such as

5 aminoalkylmethacrylate copolymer RS [Eudragit RS (trademark), Rohm Pharma], ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer suspension [Eudragit NE (trademark), Rohm Pharma] and the like; and the like can be mentioned. The release-sustaining agent may contain, for example, flux enhancers (e.g., sodium chloride,

10 potassium chloride, sucrose, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol (preferably polyethylene glycol 400 and the like), propylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl alcohol, methacrylic acid

15 copolymer), plasticizers (e.g., triacetine, acetylated monoglyceride, grape seed oil, olive oil, sesame oil, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, glycerin sorbitol, diethyl oxalate, diethyl maleate, diethyl fumarate, dibutyl succinate, diethyl malonate, dioctyl phthalate, dibutyl

20 sebacate, triethyl citrate, tributyl citrate, glycerol tributyrate) and the like. Preferable examples of the release-sustaining agent include (1) a semipermeable membrane coating containing cellulose acetate (preferably cellulose acetate having an acetyl content of 39.3-40%), polyethylene glycol

25 (preferably polyethylene glycol 400 and the like) and triacetine; (2) a release-sustaining composition containing sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose 2910, hydroxypropylmethyl cellulose 2208 and microcrystalline cellulose; and the like can be mentioned.

30 As the stabilizer, for example, tocopherol, tetrasodium edetate, nicotinamide, cyclodextrins and the like can be mentioned.

As the sour agent, for example, ascorbic acid, citric

acid, tartaric acid, malic acid and the like can be mentioned.

As the flavor, for example, menthol, peppermint oil, lemon oil, vanillin and the like can be mentioned.

As the fluidizing agent, for example, light silicic  
5 anhydride, hydrated silicon dioxide and the like can be mentioned.

The above-mentioned additives may be used in a mixture of two or more kinds thereof in an appropriate ratio.

**【0011】**

10 The core of the present invention preferably contains an active ingredient. As used herein, as the active ingredient, therapeutic agents for diabetes, therapeutic agents for diabetic complications, therapeutic agents for hyperlipidemia, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretics,  
15 antithrombotic agents and the like can be mentioned. These active ingredients may be a low-molecular-weight compound, a high-molecular-weight protein, polypeptide or antibody, a vaccine and the like. The active ingredient may be used by mixing two or more kinds thereof in an appropriate ratio.

20 Use of a core containing an active ingredient as the core of the present invention in this way affords superior effects such as 1) enhancing the action of pioglitazone hydrochloride or an active ingredient (synergistic effect on the action of pharmaceutical agent), 2) reducing the dose of  
25 pioglitazone hydrochloride or an active ingredient (effect of reducing the dose of pharmaceutical agent as compared to a single drug administration), 3) reducing the secondary action of pioglitazone hydrochloride or an active ingredient, and the like.

30 **【0012】**

Examples of the therapeutic agents for diabetes include insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from the pancreas of cattle, swine; human insulin

preparations synthesized by genetic engineering techniques using *Escherichia coli* or yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragments or derivatives of insulin (e.g., INS-1 etc.) and the like), insulin sensitizers (e.g., pioglitazone 5 hydrochloride, rosiglitazone or its maleate, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, compounds described in WO99/58510 (e.g., (E)-4-[4-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric acid), NN-622, AZ-242, BMS-298585, ONO-5816, LM-4156, BM-13-1258, MBX-102, GW-10 1536, etc.),  $\alpha$ -glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate etc.), biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin, or a salt thereof (e.g., hydrochloride, fumarate, succinate) etc.), insulin secretagogues [sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, 15 gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopamide, glimepiride, glipizide, glybuzole etc.), repaglinide, nateglinide, mitiglinide or calcium salt hydrate thereof, GLP-1 etc.], dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, etc.),  $\beta$ 3 agonists 20 (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), amylin agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, 25 glucagon antagonists etc.) and SGLUT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 etc.).

Examples of the therapeutic agents for diabetic complications include aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, 30 fidarestat (SNK-860), CT-112 etc.), neurotrophic factors (e.g., NGF, NT-3, BDNF etc.), neurotrophin production-secretion promoters [e.g., neurotrophin production-secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-

1-imidazolyl)-5-(3-(2-methylphenoxy)propyl)oxazole and the like)], PKC inhibitors (e.g., LY-333531 etc.), AGE inhibitors (e.g., ALT946, pimagedine, pyratoxanthine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226 etc.), active oxygen scavengers (e.g.,  
5 thioctic acid etc.) and cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine etc.).

**【0013】**

Examples of the therapeutic agents for hyperlipidemia include HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., pravastatin,  
10 simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, lipantil, cerivastatin, itavastatin, ZD-4522, or their salts (e.g., sodium salts, etc.), etc.), fibrate compounds (e.g., bezafibrate, beclofibrate, binifibrate, cyprofibrate, clinofibrate, clofibrate, clofibric acid, etofibrate,  
15 fenofibrate, gemfibrozil, nicofibrate, pirifibrate, ronifibrate, simfibrate, theofibrate etc.), squalene synthase inhibitors (e.g., compounds described in WO97/10224 (e.g., N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid, etc.), ACAT inhibitors  
20 (e.g., Avasimibe, Eflucimibe etc.), anion exchange resins (e.g., colestyramine etc.), probucol, nicotinic acid drugs (e.g., nicomol, niceritrol etc.), ethyl icosapentate, plant sterols (e.g., soysterol,  $\gamma$ -oryzanol etc.) and the like.

25 Examples of the antihypertensive agents include angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril etc.), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan etc.), calcium antagonists  
30 (e.g., manidipine, nifedipine, nicardipine amlodipine, efonidipine etc.), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 etc.), clonidine and the like.

【0014】

Examples of the antiobesity agents include central antiobesity agents (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, 5 phenylpropanolamine, clobenzorex etc.), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat etc.),  $\beta 3$  agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), peptidic anorexiant (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g., 10 lintitript, FPL-15849 etc.) and the like.

Examples of the diuretics include xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine etc.), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethiazide, hydrochlorothiazide, 15 hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide etc.), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene etc.), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide etc.), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, 20 mefruside, indapamide etc.), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

Examples of the antithrombotic agents include heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium etc.), warfarin (e.g., warfarin potassium etc.), anti-thrombin 25 drugs (e.g., aragatroban etc.), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase etc.), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate hydrochloride etc.) and the 30 like.

The active ingredient is preferably a therapeutic agent for diabetes, more preferably a biguanide, particularly preferably metformin or a salt thereof (preferably metformin



hydrochloride).

The amount of the active ingredient in the core of the present invention is, for example, 0.1-100 parts by weight, preferably 1-99 parts by weight, per 100 parts by weight of the  
5 core of the present invention.

【0015】

The core of the present invention is preferably a tablet containing an active ingredient (preferably a therapeutic agent for diabetes, more preferably a biguanide, particularly  
10 preferably metformin hydrochloride). The shape of the tablet may be any from pill, caplet, oblong and the like. The tablet can be produced by, for example, mixing or granulating the active ingredient with the aforementioned additives, and then compression-molding the obtained mixture or granules after  
15 mixing, according to methods conventionally employed in the field of pharmaceutical preparation.

Here, mixing is done using, for example, a mixer such as a V-type mixer, a tumbler mixer and the like, and granulation is done using, for example, a high speed mixer granulator, a  
20 fluid bed granulator-dryer and the like. For compression-molding, punching is done generally at a pressure of 5-35 kN/cm<sup>2</sup> using a single punch tableting machine, rotary tableting machine and the like.

【0016】

25 When the active ingredient contained in the core of the present invention is not a pharmaceutical agent for a single administration per day (e.g., in the case of a pharmaceutical agent for administration twice or three times a day), the core containing said active ingredient is preferably a sustained  
30 release preparation.

When the mixing stability of pioglitazone hydrochloride and active ingredient contained in the core of the present invention is poor, the core containing the active ingredient

may be coated with the aforementioned coating base and the like.

【0017】

The core of the present invention is more preferably a sustained release preparation (preferably tablet) containing a biguanide (preferably metformin hydrochloride). As such preparation, for example, a controlled release pharmaceutical agent tablet described in WO99/47125, a two-layer controlled release delivery system described in WO99/47128, a controlled release oral pharmaceutical agent described in USP6340475 and the like can be mentioned.

As a sustained release preparation containing a biguanide,

- (1) a biguanide-containing tablet coated with a semipermeable membrane coating, which contains cellulose acetate (preferably cellulose acetate having an acetyl content of 39.3-40%), polyethylene glycol (preferably polyethylene glycol 400 and the like) and triacetine (said semipermeable membrane coating may have a hole or pore);
- (2) a tablet obtained by mixing a release-sustaining composition containing sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose 2910, hydroxypropylmethyl cellulose 2208 and microcrystalline cellulose with a biguanide, and then compression-molding the mixture, and the like are preferable.

25 【0018】

In the production method of the present invention, the coating is done according to known methods. For example, coating is done using a film coating equipment.

In addition, coating is done such that the core of the present invention is generally 70-99 parts by weight, preferably 90-98 parts by weight, per 100 parts by weight of the obtained coated preparation.

Furthermore, the "preparation coated with pioglitazone

hydrochloride" obtained according to the production method of the present invention (hereinafter sometimes to be abbreviated as a coated preparation of the present invention) may be coated with the aim of improving preparation strength, coloring and  
5 the like of the coated preparation. Such coating can be applied according to a known method and using, for example, the aforementioned coating base and the like.

**【0019】**

As the dosage form of the coated preparation of the  
10 present invention, for example, tablet, capsule, granule, powder, troche and the like can be mentioned. The dosage form of the coated preparation is preferably a tablet. The shape of the tablet may be any from pill, caplet, oblong and the like. In addition, a mark or a letter may be printed on the tablet  
15 for identifiability, and a separating line may be made to facilitate division.

**【0020】**

The amount of the active ingredient in the coated preparation of the present invention is, for example, generally  
20 0.01-99 parts by weight, preferably 0.1-99 parts by weight, per 100 parts by weight of the coated preparation. Particularly, when the active ingredient is a biguanide (preferably metformin hydrochloride), the amount of the biguanide in the coated preparation is, for example, generally 5-98 parts by weight,  
25 preferably 15-96 parts by weight, per 100 parts by weight of the coated preparation.

The amount of pioglitazone hydrochloride in the coated preparation of the present invention is, for example, generally 0.01-15 parts by weight, preferably 0.5-10 parts by weight, per  
30 100 parts by weight of the coated preparation.

**【0021】**

The coated preparation of the present invention can be administered orally and safely to mammals (e.g., mouse, rat,

rabbit, cat, dog, bovine, horse, monkey, human and the like).

The coated preparation of the present invention is superior in the characteristics of the preparation, such as dissolution property of pioglitazone hydrochloride and the like, and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for, for example, diabetes (e.g., type-1 diabetes, type-2 diabetes, gestational diabetes etc.), hyperlipidemia (e.g., hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypo-HDL-emia, postprandial hyperlipidemia etc.), impaired glucose tolerance [IGT (Impaired Glucose Tolerance)], diabetic complications [e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, macroangiopathy, osteopenia, hyperosmolar diabetic coma, infectious disease (e.g., respiratory infection, urinary tract infection, gastrointestinal infection, dermal soft tissue infections, inferior limb infection etc.), diabetic gangrene, xerostomia, hypacusis, cerebrovascular disorder, peripheral blood circulation disorder etc.], obesity, osteoporosis, cachexia (e.g., cancerous cachexia, tuberculous cachexia, diabetic cachexia, blood disease cachexia, endocrine disease cachexia, infectious disease cachexia or cachexia due to acquired immunodeficiency syndrome), fatty liver, hypertension, polycystic ovary syndrome, kidney disease (e.g., diabetic nephropathy, glomerular nephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, end stage kidney disease etc.), muscular dystrophy, myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular accident (e.g., cerebral infarction, cerebral apoplexy), insulin resistance syndrome, Syndrome X, hyperinsulinemia, hyperinsulinemia-induced sensory disorder, tumor (e.g., leukemia, breast cancer, prostate cancer, skin cancer etc.), irritable bowel syndrome, acute or chronic diarrhea, inflammatory diseases [e.g., Alzheimer's disease, chronic rheumatoid arthritis, spondylitis deformans, osteoarthritis cleformans, lumbagor pain, gout, postoperative

or traumatic inflammation, remission of tumefaction, neuralgia, pharyngolaryngitis, cystitis, hepatitis (inclusive of nonalcoholic steatohepatitis), pneumonia, pancreatitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, etc.], visceral  
5 obesity syndrome, arteriosclerosis (e.g., atherosclerosis etc.) and the like.

The coated preparation of the present invention is also useful for the secondary prevention of the above-mentioned various diseases (e.g., secondary prevention of cardiovascular  
10 event such as cardiac infarction etc.) and suppression of progression (e.g., suppression of progression of impaired glucose tolerance into diabetes, suppression of progression of arteriosclerosis in diabetic patients).

**【0022】**

15 The dose of the coated preparation of the present invention is 7.5-60 mg/day, preferably 15-60 mg/day, based on the amount of pioglitazone hydrochloride, for an adult (body weight 60 kg).

When the coated preparation of the present invention is  
20 obtained using a core containing an active ingredient, the coated preparation preferably contains an effective amount of the active ingredient. For example, the effective amount when the active ingredient is a biguanide (preferably metformin hydrochloride) is 125-2550 mg/day, preferably 250-2550 mg/day,  
25 for an adult (body weight 60 kg).

**【0023】**

The coated preparation of the present invention may be used in combination with one or more pharmaceutical agents selected from therapeutic agents for diabetes, therapeutic  
30 agents for diabetic complications, therapeutic agents for hyperlipidemia, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretics, antithrombotic agents and the like (hereinafter sometimes to be abbreviated as a concomitant drug). As such

concomitant drugs, those exemplified above as the active ingredient can be used. The time of administration of the coated preparation of the present invention and that of the concomitant drug are not limited, and they may be administered  
5 simultaneously or at staggered times to the administration subject. The dose of the concomitant drug can be appropriately determined based on the dose clinically employed. In addition, the mixing ratio of the coated preparation of the present invention and the concomitant drug can be appropriately  
10 determined according to the administration subject, administration route, target disease, condition, combination, and the like. For example, when the administration subject is a human, the concomitant drug may be used in an amount of 0.01 to 100 parts by weight per 1 part by weight of the coated  
15 preparation.

Use of the concomitant drug in this way provides superior effects such as 1) enhancing the action of the coated preparation of the present invention or the concomitant drug (synergistic effect on the action of the pharmaceutical agents),  
20 2) reducing the dose of the coated preparation of the present invention or the concomitant drug (effect of reducing the dose of pharmaceutical agents as compared to a single drug administration), 3) reducing the secondary action of the coated preparation of the present invention or the concomitant drug,  
25 and the like.

#### **【0024】**

The present invention moreover relates to "a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which shows elution of not less than 50% of pioglitazone hydrochloride in 15 minutes  
30 in a dissolution test by a rotating basket method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 100 rpm". As used herein, the dissolution test is performed according to the method described in The

Japanese Pharmacopoeia 14th Edition. The "hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0)" used as a test solution can be prepared according to a known method. The amount of the hydrochloric acid-potassium chloride buffer used as a test  
5 solution is generally 900 mL.

The coated preparation can be any preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which shows the aforementioned dissolution property, and the production method thereof is not limited. As such a coated preparation, for example, coated  
10 preparations produced according to the aforementioned production method of the present invention can be mentioned.

The "preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which shows elution of not less than 50% of pioglitazone hydrochloride in 15 minutes in a dissolution test by a rotating  
15 basket method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 100 rpm" can be administered orally and safely to mammals (e.g., mouse, rat, rabbit, cat, dog, bovine, horse, monkey, human and the like), as the aforementioned coated preparation of the present  
20 invention, wherein the target disease, dose and the like are the same as those in the aforementioned coated preparation of the present invention.

【0025】

【Mode of Embodiment of the Invention】

25 The present invention is explained in detail in the following by referring to Example and Experimental Example, which are not to be construed as limitative.

【0026】

【Examples】

30 **Example 1**

Polyvinylpyrrolidone (K-30) (18.9 g), polyethylene glycol 6000 (3.6 g) and pioglitazone hydrochloride (7.5 g, average particle size 12  $\mu$ m) were dispersed in ethanol (170 g)

to give a coating solution.

Glucophage XR (trademark) (300 g) (sustained-release tablet containing 500 mg of metformin hydrochloride) (manufactured by Bristol-Myers Squibb) were fed  
5 in a film coating equipment (trademark: Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) and coated with the aforementioned coating solution (spray speed: 1.0 g/min) at an entrance temperature of 80°C to give a coated preparation containing 500 mg of metformin hydrochloride/16.53 mg of pioglitazone hydrochloride.

10 【0027】

#### Reference Example 1

Hydroxypropylmethyl cellulose (18.9 g), polyethylene glycol 6000 (3.6 g), titanium oxide (1.5 g) and pioglitazone hydrochloride (6.0 g, average particle size of 12 μm) were  
15 dispersed in distilled water (320 g) to give a coating solution.

Thereafter, a coated preparation containing 500 mg of metformin hydrochloride/16.53 mg of pioglitazone hydrochloride was obtained in a manner similar to that of Example 1.

【0028】

#### 20 Experimental Example

Each coated preparation obtained in the aforementioned Example and Reference Example was evaluated for the dissolution property of pioglitazone hydrochloride by a rotating basket method (100 rpm) using a 0.3 M hydrochloric acid-potassium  
25 chloride buffer (900 mL, 37°C, pH 2.0). The results are shown in Table 1.

[Table 1] Dissolution (%) of pioglitazone hydrochloride

30 Time	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Reference Example 1	33.6	46.3	56.4	63.2
Example 1	69.3	77.7	85.5	91.4



As shown in Table 1, the coated preparation obtained by the production method of the present invention showed superior dissolution property of pioglitazone hydrochloride.

【0029】

5      【Effect of the Invention】

The coated preparation obtained by the production method of the present invention is useful as a therapeutic agent for diabetes and the like and superior in the characteristics of the preparation such as dissolution property of pioglitazone  
10 hydrochloride and the like.

【Document】 Abstract

【Summary】

【Problem】 Provision of a production method of a preparation coated with pioglitazone hydrochloride, which is useful as a  
5 therapeutic agent for diabetes and the like and superior in the characteristics of the preparation such as dissolution property of pioglitazone hydrochloride and the like.

【Solving Means】 A production method of a coated preparation, which comprises coating with a dispersion of pioglitazone  
10 hydrochloride in an organic solvent.

【Main Drawing】 none

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月11日

出願番号  
Application Number: 特願2002-203119

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
the country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

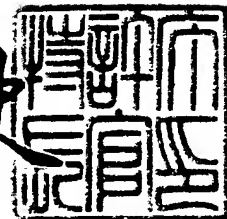
JP2002-203119

願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

2008年 8月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

鈴木隆史



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02219

【提出日】 平成14年 7月11日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/20

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市本町 5 丁目 6 の 7 武田豊中ハイム 3 0 5

    【氏名】 小池 正彦

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 2 丁目 2 番 2 0 - 2 0 4 号

    【氏名】 小山 博義

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府茨木市白川 2 丁目 6 - 1 1

    【氏名】 濱口 直

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100114041

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

    【識別番号】 100106323

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005142

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 被覆製剤の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法。

【請求項 2】 請求項 1 記載の製造方法により得られた被覆製剤。

【請求項 3】 活性成分を含有する核を塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングする請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】 活性成分が糖尿病治療薬である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】 ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 7】 有機溶媒がアルコール類またはケトン類である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 8】 有機溶媒分散液が有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 9】 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法。

【請求項 10】 試験液として pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpm で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50% 以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法に関する。

【0002】

**【従来の技術】**

チアゾリジンジオン化合物などのインスリン感受性増強剤とビグアナイド剤とを含む医薬組成物は、下記の文献に記載されている。

- 1) EP-A749751には、インスリン感受性増強剤と、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせるなる医薬が記載されている。
- 2) W098/57634には、インスリンセンシタイザー、ビグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物が記載されている。
- 3) W001/35940には、チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化 (formulate) された医薬組成物が記載されている。
- 4) W001/35941には、チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物が記載されている。
- 5) W001/82875には、(a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてビグアナイドを含む核とからなる核製剤 (core formulation) が記載されている。
- 6) USP6403121には、ビグアナイド含有核の少なくとも一部を覆う塩酸ピオグリタゾン含有第一層を含み、該核および第一層の一方または両方が多糖類などの放出制御剤中に分散された核製剤 (core formulation) が記載されている。

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法の開発が望まれている。

**【0004】**

**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことにより、塩酸ピオグリタゾンの溶出性が優れた被覆製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) 塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法；
  - 2) 前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；
  - 3) 活性成分を含有する核を塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングする前記 1) 記載の製造方法；
  - 4) 活性成分が糖尿病治療薬である前記 3) 記載の製造方法；
  - 5) 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である前記 4) 記載の製造方法；
  - 6) ビグアナイド剤が塩酸メトホルミンである前記 5) 記載の製造方法；
  - 7) 有機溶媒がアルコール類またはケトン類である前記 1) 記載の製造方法；
  - 8) 有機溶媒分散液が有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する前記 1) 記載の製造方法；
  - 9) 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法；
  - 10) 試験液として pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpm で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤；
- などに関する。

**【0005】**

本発明において用いられる塩酸ピオグリタゾンの平均粒子径は、好ましくは0.5～500 $\mu$ m、さらに好ましくは1～150 $\mu$ mである。

また、本発明において用いられる有機溶媒分散液は、有機溶媒溶液および有機



溶媒懸濁液のいずれであってもよい。

ここで、有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、2-メチル-1-プロパノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ギ酸エチルなどのエステル類；ヘプタンなどの炭化水素類；ジクロルメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの有機溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、有機溶媒は、水を含含有していてもよく、水の有機溶媒に対する割合は、例えば50%(W/W)以下であり、好ましくは30%(w/w)であり、さらに好ましくは20%以下(W/W)である。

有機溶媒は、好ましくはアルコール類またはケトン類であり、さらに好ましくはメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトンなどである。

有機溶媒分散液における塩酸ピオグリタゾンの濃度は、例えば1~25% (W/W)、好ましくは1~15% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

#### 【0006】

「塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液」は、さらに、コーティング基剤およびコーティング添加剤を含含有していてもよい。

該コーティング基剤としては、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート [AEA (商品名)、三共]、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E [オイドラギット E (商品名)、ロームファルマ社]、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

コーティング基剤としては、有機溶媒溶解性のコーティング基剤、すなわち、

前記有機溶媒（該有機溶媒は、2種以上の混合物であってもよく、水を含有していてもよい）に溶解し得るコーティング基剤が好ましい。

なお、本明細書中、「有機溶媒溶解性」とは、例えば室温（好ましくは20℃）において、有機溶媒に2（W/V）%以上溶解する性質を意味する。

コーティング基剤は、さらに好ましくは、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910などである。

#### 【0007】

前記コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄などの遮光剤および／または着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸などが挙げられる。

#### 【0008】

コーティング基剤およびコーティング添加剤は、有機溶媒溶解性であることが好ましいが、該コーティング基剤およびコーティング添加剤が有機溶媒溶解性でない場合には、これらの平均粒子径は、好ましくは500 $\mu$ m以下、さらに好ましくは150 $\mu$ m以下、特に好ましくは75 $\mu$ m以下である。このような平均粒子径のコーティング基剤およびコーティング添加剤を用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの含量均一性に優れ、製剤強度の優れた被覆製剤を効率よく得ることができる。

有機溶媒分散液におけるコーティング基剤の濃度は、例えば1～25%（W/W）、好ましくは2～20%（W/W）である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

有機溶媒分散液におけるコーティング添加剤の濃度は、例えば0.2～25%（W/W）、好ましくは0.5～15%（W/W）である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

#### 【0009】

塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングされる核（以下、本発明

の核と略記することがある) としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などの固形製剤が挙げられる。該固形製剤は、速放性製剤および放出持続型製剤(徐放性製剤)などの放出制御型製剤であってもよい。また、該固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有してよく、また、公知の方法にしたがって製造することができる。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、徐放化剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖・糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5~25重量部、さらに好ましくは1~15重量部である。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1~50重量部、さらに好ましくは0.5~40重量部である。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩

、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールなどが挙げられる。

### 【0010】

徐放化剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 など)、セルロースアセテート (好ましくはアセチル含量が 39.3~40% のセルロースアセテート)、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースアセテートプロピオネート、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース系高分子；アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS [オイドラギット RS (商品名)、ロームファルマ社]、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液 [オイドラギット NE (商品名)、ロームファルマ社] などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。該徐放化剤は、例えばフラックス増強剤 (例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール (好ましくはポリエチレングリコール 400 など)、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー)、可塑剤 (例、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブドウ実油、オリーブ油、ゴマ油、アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、グリセリンソルビトール、ジエチロキサレート、ジエチルマレート、ジエチルフマレート、ジブチルスクシネート、ジエチルマロネート、ジオクチルフタレート、ジブチルセバケート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、グリセロールトリブチレート) などを含有していてもよい。徐放化剤の好適な例としては、(1) セルロースアセテート (好ましくはアセチル含量が 39.3~40% のセルロースアセテート)、ポリエチレングリコール (好まし

くはポリエチレングリコール400など) およびトリアセチンを含む半透膜コーティング; (2) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208および微結晶セルロースを含む徐放化組成物などが挙げられる。

安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

#### 【0011】

本発明の核は、活性成分を含有していることが好ましい。ここで、活性成分としては、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

このように、本発明の核として、活性成分を含有する核を用いることにより、1) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の作用の増強効果(薬剤作用の相乗効果)、2) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の投与量の低減効果(単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果)、3) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

#### 【0012】

ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤; 大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤; インスリン亜鉛; プロタミンインスリン亜鉛; イ

ンスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、NN-622、AZ-242、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等）、インスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分泌促進剤（例、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-

(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。

### 【0013】

高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール( $\gamma$ -oryzanol)など)などが挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、

クロニジン等が挙げられる。

#### 【0014】

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、腓りパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 $\beta 3$  アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。



活性成分は、好ましくは糖尿病治療薬であり、さらに好ましくはビグアナイド剤であり、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩（好ましくは塩酸メトフォルミン）である。

本発明の核における活性成分の量は、例えば本発明の核100重量部に対して、例えば0.1～100重量部、好ましくは1～99重量部である。

#### 【0015】

本発明の核は、好ましくは活性成分（好ましくは糖尿病治療薬、さらに好ましくはビグアナイド剤、特に好ましくは塩酸メトフォルミン）を含有する錠剤である。該錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであつてもよい。また、該錠剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、活性成分を前記した添加剤とともに混合あるいは造粒した後混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速攪拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常5～35 kN/cm<sup>2</sup>の圧力で打錠することにより行われる。

#### 【0016】

本発明の核に含まれる活性成分が一日1回投与薬剤でない場合（例えば一日2ないし3回投与の薬剤である場合）、該活性成分を含有する核は、放出持続型製剤であることが好ましい。

また、塩酸ピオグリタゾンと本発明の核に含まれる活性成分との配合安定性が悪い場合には、活性成分を含有する核を前記したコーティング基剤などでコーティングしてもよい。

#### 【0017】

本発明の核は、さらに好ましくはビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）を含有する放出持続型製剤（好ましくは錠剤）である。このような製剤としては、例えばW099/47125に記載の放出制御医薬錠剤、W099/47128に記載の二層性放出制御送達システム、USP6340475に記載の放出制御型経口薬剤などが挙げられる。

ビグアナイド剤を含有する放出持続型製剤としては、

(1) セルロースアセテート（好ましくはアセチル含量が39.3～40%のセルロースアセテート）、ポリエチレングリコール（好ましくはポリエチレングリコール400など）およびトリアセチンを含む半透膜コーティング（該半透膜コーティングは、穴または孔を有していてもよい）でコーティングされたビグアナイド剤含有錠剤；

(2) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208および微結晶セルロースを含む徐放化組成物とビグアナイド剤とを混合後、圧縮成形して得られる錠剤などが好ましい。

#### 【0018】

本発明の製造方法において、コーティングは、公知の方法にしたがって行われる。コーティングは、例えばフィルムコーティング装置を用いて行われる。

また、コーティングは、得られる被覆製剤100重量部に対して、本発明の核が通常70～99重量部、好ましくは90～98重量部となるように行われる。

さらに、本発明の製造方法によって得られる「塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤」（以下、本発明の被覆製剤と略記することがある）は、被覆製剤の製剤強度の向上や着色等を目的とするコーティングを行ってもよい。該コーティングは、例えば前記したコーティング基剤などを用いて公知の方法にしたがって行うことができる。

#### 【0019】

本発明の被覆製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トロチ剤などが挙げられる。被覆製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。ここで、錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。また、錠剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

#### 【0020】

本発明の被覆製剤中の活性成分の量は、例えば被覆製剤100重量部に対して、通常0.01～99重量部、好ましくは0.1～99重量部である。とりわけ、活性成分が

ビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合、被覆製剤中のビグアナイド剤の量は、例えば被覆製剤100重量部に対して、通常5～98重量部、好ましくは15～96重量部である。

また、本発明の被覆製剤中の塩酸ピオグリタゾンの量は、例えば被覆製剤100重量部に対して、通常0.01～15重量部、好ましくは0.5～10重量部である。

#### 【0021】

本発明の被覆製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができる。

本発明の被覆製剤は、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れ、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）、耐糖能不全〔IGT（Impaired Glucose Tolerance）〕、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患〔例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等〕、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤として有用である。

本発明の被覆製剤は、上記した各種疾患の 2 次予防（例、心筋梗塞などの心血管イベントの 2 次予防）および進展抑制（例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制）にも有用である。

#### 【0 0 2 2】

本発明の被覆製剤の投与量は、成人（体重 60 k g）1 人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5～60 m g / 日、好ましくは 15～60 m g / 日である。

また、本発明の被覆製剤が活性成分を含有する核を用いて得られる場合、該被覆製剤は、活性成分の有効量を含有していることが好ましい。例えば、活性成分がビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合の有効量は、成人（体重 60 k g）1 人あたり、125～2550 m g / 日、好ましくは 250～2550 m g / 日である。

#### 【0 0 2 3】

本発明の被覆製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などから選ばれる 1 種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。本発明の被覆製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の被覆製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、被覆製剤 1 重量部に対し、併用薬剤を 0. 0 1 ないし 1 0 0 重量部用いればよい。

このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

#### 【0 0 2 4】

本発明は、さらに、「試験液として p H 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用

い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン（塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤）に関する。ここで、溶出試験は、日本薬局方第14改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常900mLである。

該被覆製剤は、前記した溶出特性を示す、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤であればよく、その製造方法は限定されない。このような被覆製剤としては、例えば前記した本発明の製造方法にしたがって製造された被覆製剤が挙げられる。

「試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン（塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤）は、前記した本発明の被覆製剤と同様に、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができ、対象疾患、投与量なども前記した本発明の被覆製剤と同様である。

#### 【0025】

##### 【発明の実施の形態】

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

#### 【0026】

##### 【実施例】

##### 実施例1

ポリビニルピロリドン（K-30）18.9g、ポリエチレングリコール6000 3.6gおよび塩酸ピオグリタゾン（平均粒子径12μm）7.5gをエタノール170gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（商品名：ハイコーターミニ）（フロイント社製）にGlucophage XR（商品名）（塩酸メトフォルミンを500mg含有する徐放錠）

(ブリストルマイヤーズスクイブ社製)を300 g投入し、入口温度80℃で、前記コーティング液(スプレー速度：1.0 g/分)を用いてコーティングを行い、塩酸メトフォルミン500 mg/塩酸ピオグリタゾン16.53 mgを含有する被覆製剤を得た。

#### 【0027】

##### 参考例1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース18.9 g、ポリエチレングリコール6000 3.6 g、酸化チタン1.5 g、塩酸ピオグリタゾン(平均粒子径12 μm) 6.0 gを蒸留水320 gに分散させ、コーティング液を得た。

ついで、実施例1と同様にして、塩酸メトフォルミン500 mg/塩酸ピオグリタゾン16.53 mgを含有する被覆製剤を得た。

#### 【0028】

##### 試験例

前述の実施例及び参考例で得られた被覆製剤のそれぞれについて、0.3 M 塩酸・塩化カリウム緩衝液(37℃、pH 2.0)900 mLを用いた回転バスケット法(100 rpm)により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表1に示す。

[表1] 塩酸ピオグリタゾンの溶出率(%)

時間	15分	30分	45分	60分
参考例1	33.6	46.3	56.4	63.2
実施例1	69.3	77.7	85.5	91.4

表1に示したように、本発明の製造方法により得られた被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

#### 【0029】

##### 【発明の効果】

本発明の製造方法により得られる被覆製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法を提供する。

【解決手段】 塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 0 3 1 1 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社